

大腸がんの多段階発がんプロセスにおける細胞競合システムの制御機構

著者	大島 正伸
著者別表示	Oshima Masanobu
雑誌名	平成30(2018)年度 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型) 研究実績の概要
巻	2017-04-01 2019-03-31
ページ	2p.
発行年	2019-12-27
URL	http://doi.org/10.24517/00059809



Cell competition system during multistep tumorigenesis of colon cancer

Publicly

Project Area

Cell competition: a mechanism for survival of the fittest in the multi-cellular community

Project/Area Number

17H05616

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a proposed research area)

Allocation Type

Single-year Grants

Review Section

Biological Sciences

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

大島 正伸 金沢大学, がん進展制御研究所, 教授 (40324610)

Project Period (FY)

2017-04-01 – 2019-03-31

Project Status

Completed (Fiscal Year 2018)

Budget Amount *help

¥11,700,000 (Direct Cost: ¥9,000,000, Indirect Cost: ¥2,700,000)
Fiscal Year 2018: ¥5,850,000 (Direct Cost: ¥4,500,000, Indirect Cost: ¥1,350,000)
Fiscal Year 2017: ¥5,850,000 (Direct Cost: ¥4,500,000, Indirect Cost: ¥1,350,000)

Keywords

大腸がん / 肝転移 / 細胞競合 / マウスモデル / 多様性 / オルガノイド / ドライバー遺伝子 / 多段階発がん

Outline of Annual Research Achievements

大腸がん発生過程では、遺伝子変異の蓄積により段階的に悪性化進展する「多段階発がん」の概念が確立している。一方で、「細胞競合」の概念では、遺伝子変異した細胞が周囲の細胞に排除されるため、多段階発がんとは相反する生物現象である。本研究では、大腸がんドライバー遺伝子であるApc、Kras、Tgfr2、Trp53（A、K、T、Pと略す）に異なる組み合わせで変異を導入したマウス腸管腫瘍細胞を用いた細胞競合実験を計画し、下記の実験を実施した。

（1）異なる遺伝子型腫瘍の混合移植実験：AKTP細胞をマウス脾臓に移植すると肝転移するが、A、AK、AT、AP細胞は転移能を獲得していない。そこで、AKTP細胞をGFP（緑色蛍光）標識、それ以外の腫瘍細胞をTdTomato（赤色蛍光）標識し、1対1の割合でAKTPと他の細胞を混合して脾臓移植実験を実施した。その結果、ATまたはAP細胞とAKTP細胞を混合移植した場合、80%以上の肝転移巣はAKTP細胞で構成されたが、それ以外の転移巣ではAT、AP細胞が混合して生存し増殖した。一方で、AおよびAK細胞はAKTP細胞と混合移植しても転移しなかった。

（2）混合転移巣におけるAKTP細胞枯渇実験：次に、AKTPとの共存により転移したATおよびAP細胞による肝転移巣形成が、AKTP細胞に依存しているか明らかにするため、AKTP細胞にジフテリア毒素受容体（DTR）遺伝子を導入し、転移巣形成後にマウスにDTを投与してAKTP細胞を枯渇させた。その結果、AP細胞はAKTP細胞非存在下でも増殖して転移巣を形成したのに対し、AT細胞は生存しなかった。

以上の研究成果から、がん細胞の悪性化過程では細胞競合による排除機構よりも、多様性の維持による悪性化誘導機構が働いていると考えられた。一方で、多様性による悪性化誘導は腫瘍細胞の遺伝的条件に依存していると考えられた。

Research Progress Status

平成30年度が最終年度であるため、記入しない。

Strategy for Future Research Activity

平成30年度が最終年度であるため、記入しない。

Report (2 results)

2018 Annual Research Report

2017 Annual Research Report

Research Products (26 results)

					All	2019	2018	2017	Other
					All	Journal Article	Presentation	Book	Remarks
[Journal Article] Stat3 is indispensable for damage-induced crypt regeneration but not for Wnt-driven intestinal tumorigenesis.									2019 ▼
[Journal Article] p53 mutation in colon cancer.									2019 ▼
[Journal Article] Interleukin 1 upregulates microRNA-135b to promote inflammation-associated gastric carcinogenesis in mice.									2019 ▼
[Journal Article] NF-κB activation promotes gastric tumorigenesis through the expansion of SOX2-positive epithelial cells.									2019 ▼
[Journal Article] The inflammatory microenvironment that promotes gastrointestinal cancer development and invasion.									2018 ▼
[Journal Article] Combined mutation of Apc, Kras and Tgfr2 effectively drives metastasis of intestinal cancer.									2018 ▼
[Journal Article] Intestinal cancer progression by mutant p53 through the acquisition of invasiveness associated with complex glandular formation									2017 ▼
[Presentation] 遺伝学的アプローチによる大腸がん悪性化研究の新展開 伝学的アプローチによる大腸がん悪性化研究の新展開									2019 ▼

[Presentation] Comprehensive phenotype characterization of colon cancer with various combination of driver mutations.	2018	▼
[Presentation] Combined driver mutations for malignant progression of intestinal tumorigenesis.	2018	▼
[Presentation] 多重ドライバー変異による大腸がん悪性化モデル研究	2018	▼
[Presentation] Inflammatory microenvironment for malignant progression of colon cancer.	2018	▼
[Presentation] ドライバー遺伝子変異の組み合わせが促進するがん悪性化進展	2018	▼
[Presentation] Molecular subtypes and evolution of colon cancer.	2017	▼
[Presentation] Comprehensive phenotypic characterization of intestinal cancer with multiple driver mutations.	2017	▼
[Presentation] Malignant progression of colon cancer through genetic alterations associated with microenvironment generation.	2017	▼
[Presentation] Combination of driver mutations for malignant invasion and metastasis.	2017	▼
[Presentation] Recapitulating human colon cancer malignant progression in mouse model.	2017	▼
[Presentation] Nuclear mutant p53 induces colon cancer progression through induction of aberrant and invasive tumor glands.	2017	▼
[Book] Methods in Molecular Biology, Inflammation and Cancer	2018	▼
[Book] リンパ学	2017	▼
[Book] がん転移学	2017	▼
[Book] 特集 胃癌	2017	▼
[Remarks] 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍遺伝学研究分野		▼
[Remarks] 金沢大学がん進展制御研究所		▼
[Remarks] 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍遺伝学研究分野		▼

URL:

https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PUBLICLY-17H05616/